Aus dem pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

Direktor: Professor Dr. med. G. Dhom

Histometrische Untersuchungen zum Wachstum der kindlichen Nebennierenrinde

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

BIRGIT DREWS

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter

Referent: Professor Dr. med. G. Dhom

1969

Aus dem pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

Direktor: Professor Dr. med. G. Dhom

Histometrische Untersuchungen zum Wachstum der kindlichen Nebennierenrinde

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

BIRGIT DREWS

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter

Referent: Professor Dr. med. G. Dhom

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 22. Mai 1969 abgelegt.

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0034

INHALT

		Seite
A.	EINLEITUNG	3
B.	HAUPTTEIL	4
	I. Material und Methodik	4
	II. Ergebnisse	11
	III. Diskussion	22
C.	ZUSAMMENFASSUNG	51
LITERATUR		53
ANHANG		58

A. EINLEITUNG

Die normale Entwicklung des Kindes - Wachstum, Knochenentwicklung, Entwicklung der verschiedenen Funktionen und Leistungen - wurde von pädiatrischer Seite ausführlich studiert. Demgegenüber sind morphologische Studien des kindlichen Wachstums, speziell einzelner Organe nur selten ausgeführt worden.

Ganz besonders trifft dies auf die Nebennieren zu: die Literaturangaben über die normalen kindlichen Nebennieren sind nicht sehr zahlreich, obwohl doch dieses inkretorische Organ so tief in den ganzen Ablauf der Lebensvorgänge eingreift. Seine Hormone steuern als Enzyminduktoren viele intra- und extrazelluläre Stoffwechselvorgänge, ja ermöglichen sie erst. Der größte Anteil der Untersuchungen entfällt auf funktionelle Studien und erbrachte biochemische Ergebnisse. Dabei macht gerade die Nebenniere postnatal tiefgreifende Wandlungen durch und erfährt zusätzlich eine Funktionsänderung in der Präpubertät im Rahmen der sogenannten Adrenarche (ALBRIGHT, 1947). Während die Veränderungen unmittelbar nach der Geburt relativ gut untersucht wurden, sind die Angaben über die Nebennierenstruktur in der Kindheit nur spärlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es daher sein, einen Einblick in das kindliche Nebennierenwachstum zu geben.

B. HAUPTTEIL

I. Material und Methodik.

Material.

Als Untersuchungsmaterial standen 19 Nebennierenpaare von Kindern im Alter zwischen 1 und 17 Jahren zur Verfügung. Das Kollektiv setzte sich aus unausgewählten Fällen zusammen, die als einzige Voraussetzung eine plötzliche Todesursache aufweisen mußten. (Tabelle I).

Tabelle I: Untersuchungsmaterial

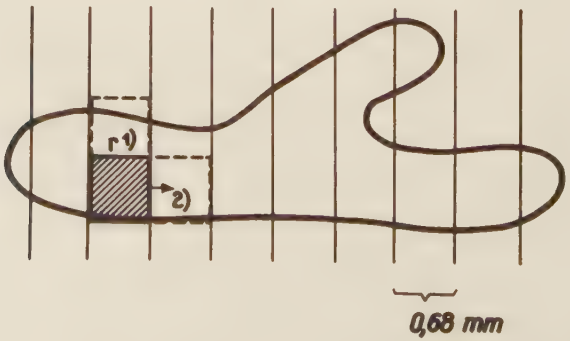
Fall Nr.	Sektions-Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Todesursache	Gewicht beider Nebennieren in g
1	139/67S	m	1		
2	S87/67	f	1 1/4	eitrige Bronchitis	3,7
3	463/66S	f	1 1/2		2,5
4	StuA 82	m	1 3/4		
5	505/65S	f	2	Ependymom (infektiöse Toxämie)	7,0
6	Stu556/66	m	2	zentrales Herz-Kreislaufversagen	6,7
7	195/66S	f	3 1/4		7,6
8	141/67S	m	4		4,o
9	127/66S	m	5	Hirnblutung	8,8
1o	Stu1398	f	8 1/2	Leuchtgasvergiftung	7,68
11	215/66S	f	9		3,9
12	215/67S	f	1o	Mord	
13	Stu5/67	f	1o	Status asthmaticus	5,51
14	235/66S	f	11	Kleinhirnapoplexie	
15	338/66S	m	13	Hirnarterien-Aneurysma	13,4
16	Wü98/67		15		
17	1/67 S	m	16	Verkehrsunfall	8,2
18	563/65S	m	17	Verkehrsunfall	
19	523/66S	f	17	Hirntumor	11,5

Gang der Untersuchung.

Beide Nebennieren wurden zunächst meist in je 5 Blöcke aufgeteilt, wobei die Schnittflächen in sagittaler Ebene gelegt wurden. Dann erfolgte die Paraffineinbettung und die Trichrom-Färbung der erhaltenen Schnitte nach GOLDNER.

Meßvorgang.

Das Ausmessen der Schnitte erfolgte an einem monokularen Leitz-Mikroskop mit einer Vergrößerung von 1o x 12,5 zusammen mit dem Leitz'schen Integrationsokular. Die Präparatebene wurde durch seitliches Aneinanderfügen der quadratischen Gesichtsfelder (2) in parallele Streifen von 0,68 mm Breite aufgeteilt. Beim Ausmessen jedes dieser Streifen wurde von unten nach oben, also von Nebennierenkapsel zu Nebennierenkapsel, Gesichtsfeld an Gesichtsfeld gefügt (1)..



Zur Messung der Absolutwerte wurden Zona glomerulosa, Zona fasciculata, Zona reticularis, Mark, Kapsel und Bindegewebe einschließlich Gefäße und Gewebsspalten auf je einer der 6 Meßspindeln registriert. Die Zahl der einzelnen Messungen schwankt pro Nebenniere - abhängig von der Organgröße - zwischen 39 und 12o.

Probleme des Ausmessens.

Besonders schwierig gestalteten sich die Messungen wegen der Empfindlichkeit des Organgefüges, bei dem schon sehr früh autolytische Vorgänge das normale morphologische Bild verfälschen. Vor allem die Zellen des Markes zeigten sich eigentlich immer geschrumpft, so daß die dafür erhaltenen Werte zu niedrig liegen dürften. Schwierigkeiten ergaben sich auch beim Ausmessen der Rindenzonen selbst. Während sich die Zona fasciculata sowohl auf Grund des typischen Aussehens der Einzelzelle selbst, als auch der Anordnung der Zellen zueinander, vor allem bei jungen Kindern gut gegen die Zona glomerulosa abgrenzen ließ, gestaltete sich die Festlegung der Grenze zur Zona reticularis hin äußerst schwierig. Ursächlich kommen hier die inkonstante Breite der Zona reticularis und die gelegentliche Nachahmung der palisadenförmigen

Anordnung der Fasciculatazellen, anstelle der typischen netzigen Reticularisstruktur in Betracht. Auch die Ähnlichkeit des stets kräftig sich anfärbenden Protoplasmas der Reticulariszellen mit den entspeicherten Zellen der Fasciculata erschwerte die Abgrenzung dieser beiden Rindenzonen gegeneinander.

Auswertung der Meßergebnisse.

Durch Addition aller gemessenen Strecken der Zona glomerulosa in den 5 Sagittalabschnitten wurde die Gesamtstrecke dieser Rindenzone in Skalenteilen der Meßspindeln ermittelt. Ebenso ließen sich die Gesamtstrecken der übrigen Nebennierenschichten errechnen und wurden im Schaubild in Abhängigkeit vom Alter dargestellt, um eine Aussage über das absolute Wachstum machen zu können, das Längen- und Breitenwachstum einschließt. (Abb. 1).

Tabelle II: Prozentuales Zonenwachstum der kindlichen Nebennierenrinde, bezogen auf das Alter. (Ältester Fall: 523/66 S = 1oo %).

Sektions-Nummer:	Alter in Jahren	Z.glomerulosa	Z.fasciculata	Z. reticularis
139/67 S	1	67,o3	54,85	-
S87/67	1 1/4	48,76	72,51	-
463/66S	1 1/2	57,42	7o,86	-
Stu A 82	1 3/4	57,95	62,93	-
5o5/65S	2	74,9o	83,37	12,42
Stu 556/66	2	89,51	1o2,7o	-
195/66 S	3 1/4	85,o7	65,47	4o,7o
141/67S	4	84,39	7o,75	23,47
127/66S	5	46,56	58,23	33,38
Stu 1398	8 1/2	68,99	7o,o2	38,54
215/66S	9	68,8o	66,9o	26,99
215/67S	1o	81,56	64,11	46,82
Stu 5/67	1o	1o9,76	72,37	21,1o
235/66 S	11	72,14	57,o1	34,39
S338/66	13	82,o2	71,73	175,o6
Wü 98/67	15	98,67	97,94	16o,o1
S 1/67	16	85,95	58,17	1oo,13
563/65 S	17	125,69	66,89	74,74
523/66 S	17	1oo,oo	1oo,oo	1oo,oo

Nun war die Anzahl der Einzelmeßstrecken der 3 Rindenzonen und des Markes pro Organ festzustellen, wobei unter Einzelmeßstrecke die ausgemessene Strecke jeder Nebennierenschicht innerhalb der o,68 mm breiten Streifen zu verstehen ist. Die Division der Gesamtstrecke jeder Schicht einer Nebenniere durch die jeweilige Anzahl der Einzelmeßstrecken ergab die durchschnittliche Einzelmeßstrecke als Anhaltspunkt für die Schichtdicke der Rindenzonen und des Markes. (Abb. 2).

Um das Verhältnis der einzelnen Nebennierenrindenzonen zueinander festzustellen, wurde nun ihr prozentualer Anteil am gesamten Meßweg jeder Nebenniere berechnet und in Abhängigkeit vom Lebensalter graphisch dargestellt. (Abb. 3).

Ausgehend von den Messwerten des ältesten ausgemessenen Nebennierenpaares, die jeweils gleich 1oo % gesetzt wurden, waren Tabelle II und Abbildung 4) zu erhalten, die die Schwankungen im Wachstum während der untersuchten Lebensphase innerhalb der einzelnen Schichten verdeutlichen. Da jedoch das älteste Nebennierenpaar nicht auch das größte ist, ergeben sich in der Tabelle teilweise Werte über 1oo %. Trotzdem wird das relative Zonenwachstum der Nebennierenrinde deutlich.

II. Ergebnisse.

Verhalten der Zona reticularis.

Erwartungsgemäß zeigte sich die Zona reticularis als die Rindenschicht, die bezüglich ihrer Ausdehnung im Laufe der Entwicklung zur Erwachsenennebenniere den größten Veränderungen unterworfen ist. Nach unseren Untersuchungen fällt der Zeitpunkt ihres ersten Auftretens zwischen das 3. und 4. Lebensjahr. Erst in diesem Alter hat sich eine mehr oder weniger deutlich abgrenzbare, wenn auch noch nicht als durchgehendes Band vorhandene Zona reticularis ausgebildet. Die dunkel imponierenden Reticulariszellen sind zunächst noch nicht in einem netzigen Verband angeordnet, sondern mehr in kompakten Zellballen, die im Bereich zwischen Zona fasciculata und Mark gelegen sind. Während diese Zellnester noch wie zufällig im Gebiet der Markkapsel liegen, schiebt sich im frühen Schulalter allmählich überall zwischen Mark und Zona fasciculata eine schmale zusammenhängende Zone aus Reticulariszellen. Die markfreien Pole bleiben zunächst noch ausgespart, so daß dort die Fasciculatastränge beider Seiten zentral zusammenstoßen. Die allmähliche Auflösung

der Markkapsel erfolgt im 5. bis 6. Lebensjahr. Wenn sich mit zunehmendem Alter die nun durchgehende Zone der Reticularis auch in diese äußeren Partien der Nebenniere vorschiebt, so deckt sich das Vorkommen dieser Rindenschicht noch immer nicht völlig mit dem der beiden übrigen Rindenzonen. Die sogenannte zentrale Rinde, das Gebiet um die grossen Venenstämme im Innern der Nebenniere, wird noch längere Zeit nur von Zona glomerulosa und Zona fasciculata gebildet, bis sich schließlich auch hier ein Reticularissaum anschließt.

Das zunächst in etwa kontinuierliche Breitenwachstum der Zona reticularis geht im Alter zwischen 11 und 13 Jahren plötzlich in eine auffällige Verbreiterung über, die ihren Niederschlag sowohl in einem signifikanten Anstieg der absoluten Meßwerte (Abb. 1 und 2), als auch in einer Vergrößerung des prozentualen Anteils dieser Schicht am gesamten Rindengewebe findet (Abb. 3). Die Darstellung der Rindenproportionen (Abb. 3) gibt nur über diesen auffallenden "Knick" während der Pubertät Auskunft, während die absoluten Meßstrecken der Zona reticularis nach diesem Zeitpunkt eine erneute, nun wieder all-

mähliche Breitenzunahme andeuten. Die Werte schwanken zwischen 0 % in den ersten beiden Lebensjahren und 24,6 bzw. 23 % bei Nebennieren von 13- und 15-jährigen. (Abb. 3).

Zona glomerulosa und fasciculata.

Es erstaunte, daß abgesehen von der Zona reticularis, die übrigen Rindenzonen im Laufe der Kindheit nur eine geringe Zunahme ihrer Substanz erfahren. Abb. 3, in der die Nebennierenrindenzonen in ihren Relationen zueinander dargestellt sind, und das absolute Längen- und Breitenwachstum außer Acht gelassen ist, zeigt zunächst nur, daß die Glomerulosa - Fasciculata - Relation im Laufe des Wachstums konstant bleibt. Die Glomerulosa macht im Mittel 16,63 % der Gesamtrinde aus; ihr Anteil schwankt zwischen 12,88 % und 21,93 %. Schon bei den 1jährigen haben wir Werte von 14,34 % bis 18,57 %; bei den 15- bis 17-jährigen macht die Glomerulosa 13,78 % bis 20,28 % der gesamten Rinde aus.

Demgegenüber deuten das Verhalten der durchschnittlichen

Einzelstrecken (Abb. 2), als Anhaltspunkt für die Schichtdicke, und die Zunahme der Gesamtmeßstrecke (Abb. 1), in die definitionsgemäß Längen- und Breitenwachstum eingehen, für Zona glomerulosa und fasciculata im Laufe der gesamten Kindheit und Jugend höchstens eine ganz diskrete Verbreiterung an. Diese ist jedoch keineswegs signifikant. Die Werte der mittleren Einzelstrecken der Zona glomerulosa (Abb. 2) streuen nur sehr wenig; besonders liegen auch die Meßpunkte der beiden Nebennieren eines Paares jeweils dicht beisammen. Meßfehler können bei diesem Ergebnis also keine maßgebliche Rolle spielen. Bei der Betrachtung der Gesamtmeßstrecke (Abb. 1) liegen die Werte wegen des offenbar unterschiedlichen Längenwachstums weiter auseinander. Vom 1o. Lebensjahr an ist die Gesamtstrecke durchschnittlich größer als beim Kleinkind. Dies deutet sich auch bei der Betrachtung des prozentualen Zuwachses an (Tab. II).

Für die Fasciculata kann man erstaunlicherweise eine solche Feststellung nicht treffen. Weder die Einzel-

meßstrecke noch die Gesamtstrecke lassen bis zum 16. Lebensjahr einen signifikanten Zuwachs erkennen. Dabei ist der Streubereich gerade für die Gesamtstrecken (Abb. 1) nur verhältnismäßig gering.
Nach Abb. 3 geht der relative Anteil der Zona fasciculata zurück, was den Anschein erweckt, als nehme die Zona reticularis auf Kosten der Zona fasciculata an Breite zu. Tatsächlich läßt sich daraus nur schließen, daß das Wachstum der Fasciculata hinter dem der Reticularis zurückbleibt.

Im Gegensatz zum Ergebnis der Messungen hat man rein optisch den Eindruck, daß die Zona fasciculata mit steigendem Alter mehr an absoluter Strecke gewinnt als die Zona glomerulosa, die sich nur um wenige Zellreihen im Laufe der gesamten kindlichen Entwicklung verbreitert. Man ist versucht, das Ausbleiben eines signifikanten Breitenzuwachses bei der Auswertung mit den großen Unterschieden in der Ausdehnung dieser beiden Rindenzonen zu erklären: bei der schmalen Schicht der Glomerulosa ist schon eine sehr geringe

Verbreiterung auffällig, während die Zellsäulen der um ein Vielfaches breiteren Zona fasciculata auch durch mehrere zusätzliche Zellreihen kaum länger erscheinen.

Mark und Bindegewebe.

Zwar ist auch eine Substanzzunahme des Markes mit steigendem Alter nicht zu übersehen, doch sind die Schwankungen der erhaltenen Werte von Fall zu Fall, selbst innerhalb einer Altersstufe, sogar bei den beiden Nebennieren des gleichen Kindes so groß, daß über das Kontinuierliche oder Sprunghafte des Wachstums im Laufe der Kindheit keine verbindliche Aussage gemacht werden kann.

Das Bindegewebe zeigt noch weit größere Schwankungen. Sie haben ihre Ursache weniger in einem unterschiedlich ausgebildeten Feingerüst innerhalb des Zellgefüges der Nebennieren, als im Kapsel- und Gefäßbindegewebe. Was letzteres anbetrifft, so war es stets dem Zufall überlassen, ob gerade ein weit-

lumiges Gefäß im Innern der Nebenniere getroffen wurde oder der im Abstand von o,68 mm erfolgenden Messung entging. Der prozentuale Anteil des Bindegewebes an der Nebenniere ist daher nur der Vollständigkeit halber angeführt.

Beispielhafte histologische Befunde einiger Nebennieren verschiedener Altersstufen:

505/65 S (2 Jahre; weibl.):

Unter der dünnen Kapsel liegen meist kleine Glomerulosaballen, die von zarten, im Goldner-Präparat grün gefärbten Faserzügen umgeben sind. Die Ballen sind rundlich, oder es liegen etwas gewunden verlaufende Stränge vor. Einzelne gerade gerichtete Stränge gehen unmittelbar in die angrenzende Fasciculata über. Die Zellkerne der Glomerulosa sind rundlich, durchschnittlich kleiner als die der Fasciculata. Das Cytoplasma ist auffallend hell. Die hellen Zellballen der Glomerulosa grenzen sich scharf gegen die Fasciculata ab. Die parallel ausgerichteten Zellsäulen haben gleichförmige runde Zellkerne, das Cytoplasma ist feinkörnig, manchmal von Vacuolen durchsetzt. In den inneren Schichten der Fasciculata sind gröbere Vacuolen nachweisbar. Auch treten in den inneren Rindenschichten die Kapillaren kräftig gefüllt hervor. An der Mark-Rinden-Grenze enden die Zellsäulen meist abrupt oder biegen nur eine kurze Strecke um; netzförmige Reticularisstrukturen sind nicht erkennbar. Gegenüber dem Mark ist das Rindengewebe durch eine ganz zarte Faserkapsel abgegrenzt. Einzelne Rindenportionen schieben sich in die Markzellkomplexe vor.

Sie liegen dann meist im Bereich der zentralen Venenstämme. Im periadrenalen Fettgewebe liegen kleine Rindenknötchen.

195/66 S (3 1/4 Jahre, weiblich):

Das Organ hat im Zentrum eine größere Markportion, während an den beiden Polen sehr schmale Rindenareale aneinanderstoßen. Unter der Kapsel sieht man deutliche Glomerulosaballen abgegrenzt, die manchmal von ziemlich breiten Faserzügen umgeben sind. Die Kerne der Glomerulosazellen sind klein; sie liegen dicht beisammen; das Cytoplasma erscheint eher kompakt und ist nur wenig von Vacuolen durchsetzt. Die Fasciculatasäulen sind deutlich ausgeprägt; es überwiegen spongiocytäre Zellformen; manchmal treten dabei auch große Vacuolen auf. In den zentralen Regionen ist um das Mark eine zarte Markkapsel ausgebildet; die Fasciculatasäulen enden an dieser Markkapsel; Reticularisformationen sind hier nicht zu sehen. Dagegen findet man größere dunkel gefärbte Zellgruppen zwischen den zentralen Venenstämmen; sie liegen in breiteren Bindegewebsfeldern und sind deutlich von der Fasciculata abzugrenzen. Teilweise schieben sie sich auch keilförmig zwischen die Rindenstrukturen und die Markanteile. Bei diesen Zellgruppen dürfte es sich um Anteile der sogenannten zentralen Rinde handeln, obwohl hier keine typischen Glomerulosastrukturen entwickelt sind. Im periadrenalen Fettgewebe sieht man einzelne kleine Rindenknötchen, sowie isolierte Zellstränge und Ballen. Ähnliche Formationen kann man auch zwischen den Faserzügen der Kapsel sehen.

141/67 S (4 Jahre; männl.):

Unter der zarten Kapsel deutlich abgrenzbare Glomerulosaballen, zwischen denen breite blutgefüllte Kapillaren liegen. Die Kerne sind durchschnittlich kleiner als die der Fasciculata, das Cytoplasma ist z.T. sehr schmal und kompakt, z.T. aber auch feinwabig hell. Die parallel nebeneinander liegenden Fasciculatasäulen bestehen zum größeren Teil aus spongiocytären Elementen mit gleichförmig rundlichen Kernen; einzelne große Vacuolen kommen vor. Gegenüber dem Mark ist das Rindenparenchym durch eine zarte Bindegewebskapsel abgegrenzt. Es liegen aber auch zahlreiche dunkle Zellballen und Stränge zwischen den Markzellen, offenbar Anteile der zentralen Rinde. In kleineren Herden liegen Rindenstränge auch im Kapselgewebe.

127/66 S (5 Jahre; männl.):

Unter der zarten Kapsel heben sich sehr scharf Glomerulosaballen ab, die - durch Schrumpfungsvorgänge bedingt - manchmal in leeren Räumen zu liegen scheinen. Dazwischen sieht man weite, kräftig mit Blut gefüllte Kapillaren. Die Zellkerne sind durchschnittlich etwas kleiner als die der Fasciculata, das Cytoplasma ist meist schmal und ziemlich kompakt, nur teilweise ist es deutlich wabig hell; solche Partien heben sich von der übrigen Rinde dann besonders deutlich ab. Die Fasciculata besteht aus kurzen, nur teilweise deutlich gegliederten Säulen. Eine deutliche Markkapsel ist nicht erkennbar. Manchmal sieht man die innerste Rindenzone in Form kleinerer dunkler Zellnester gebildet. Ähnliche Zellnester können auch zwischen den Markzellen selbst liegen. In der Kapsel und im periadrenalen Fettgewebe liegen kleine Rindenzellgruppen oder Knötchen.

Stü 1398/66 (8 1/2 Jahre; weibl.):

In der Übersicht zeigt diese Nebenniere eine deutliche Dreischichtung. Unter der Kapsel heben sich Glomerulosaballen ab, die ziemlich dicht- und kleinzellig gebaut sind. Die Fasciculata besteht aus schlanken, gut gegliederten Säulen; die Einzelzellen sind spongiocytär gebaut. Nur an den Stellen, an denen die Rinde teilweise im Flachschnitt getroffen ist, verschieben sich diese Strukturen ineinander. In den zentralen Rindenpartien gehen die spongiocytären Fasciculataelemente in dunkle, kleinere Zellgruppen über, die dann auch in netzförmigem Verband liegen. Man sieht solche Zellgruppen entlang der Markregion, aber auch um die zentralen Venenstämme, wobei diese Reticularisformation ziemlich konstant durch das ganze Organ zu verfolgen ist. Im periadrenalen Fettgewebe sieht man einen größeren Rindenknoten, der keine deutliche Schichtung zeigt.

Stü 5/67 (1o Jahre; weibl.):

Die Glomerulosa ist unter der breiten Kapsel im allgemeinen deutlich abgrenzbar, es gibt jedoch Partien, wo die Grenze gegenüber der Reticularis verhältnismäßig unscharf ist. Teilweise sind zwischen die Glomerulosaballen und die Fasciculatastränge kleine dichtkernige, offenbar lipoidfreie Zellgruppen eingeschaltet. Die Fasciculata besteht aus schlanken Zellsäulen, die Zellen sind im wesentlichen spongiocytär gebaut. Gegenüber dem zentralen Mark sieht man meist keine deutliche bindegewebige Abgrenzung mehr. Dagegen liegt zentral zwischen Mark und Fasciculata noch ein ganz schmaler Streifen, der aus dunklen Rindenzellen aufgebaut ist. Diese Rindenzellgruppen können netzförmig angeordnet sein. Es handelt sich also um eine sehr schmale Reticularis. Diese ist nicht an allen Stellen zu beobachten,

vielfach sind in den markfreien Polen der Rinde keine entsprechenden Elemente anzutreffen; die Fasciculatastrukturen stoßen hier zentral zusammen oder gehen direkt ineinander über.

338/66 S (13 Jahre; männl.):

Deutliche Dreischichtung der Rinde, wobei jedoch die Glomerulosa an manchen Stellen sich nicht deutlich abgrenzen läßt, vielmehr die hellen spongiocytären Fasciculataelemente bis nahe an die Kapsel heranreichen. In den zentralen Rindenarealen hebt sich ein schmales, aber deutliches Band der Reticularis ab, die ziemlich durchgehend zu beobachten ist. Es liegt jetzt auch an solchen Stellen vor, an denen die Rindenareale unmittelbar aneinander stoßen, also kein Mark dazwischen geschoben ist. Um die zentralen Venenstämme kann außerdem zentrale Rinde mit Glomerulosa und Fasciculatastrukturen angehäuft sein.

Wü 98/67 (15 Jahre.):

Deutliche Dreischichtung der Rinde. Die Glomerulosa hebt sich scharf vom übrigen Rindenband ab, die Ballen liegen teilweise in kräftigen Faserbündeln, die Kapillaren sind hier deutlich mit Blut gefüllt, so daß die Glomerulosastrukturen kräftig vortreten. Es sind teils kleine kompakte Zellen zu sehen, teils findet man auch kleinere sehr helle Elemente. Die Fasciculata ist gut gegliedert und besteht in der Hauptsache aus spongiocytären Elementen. Sie geht ohne scharfe Grenze in eine Reticularis über, die eine netzförmige Struktur mit kompakteren dunklen Zellen aufweist. Die Reticulariselemente liegen in

einem gefäßreichen, ziemlich breiten Bindegewebsnetz, das unmittelbar in das Bindegewebe des Markes übergeht. Eine scharfe Grenze ist zwischen Mark und Rinde dabei nicht zu sehen. Um die zentralen Venenstämme herum liegen reichliche Partien der zentralen Rinde mit Glomerulosa- und Fasciculatastrukturen. Im periadrenalen Fettgewebe liegen zahlreiche kleinere Rindenknoten; hier sind noch keine Reticularis-elemente zu sehen.

III. Diskussion.

In einer noch laufenden, nicht abgeschlossenen Untersuchungsreihe über das Gewichtswachstum kindlicher Nebennieren werden an unserem Institut durch Autopsie gewonnene kindliche Nebennieren aus zahlreichen pathologischen Instituten gesammelt. Die folgenden Werte stammen von 73 Kindern, die nicht unter Steroidtherapie gestanden hatten. Sie wurden durch Zusammenfassen in größere Altersgruppen und Bestimmung der Mittelwerte errechnet:

Altersgruppe	Zahl der Fälle	mittleres Gewicht der Nebennierenpaare in g
1 - 5 Jahre	44	3,09
6 - 1o Jahre	15	4,54
11 - 14 Jahre	11	7,01
15 - 17 Jahre	4	1o,8o

Ohne daß hier die gewonnenen Werte einer näheren statistischen Analyse unterzogen werden sollen - das wird an einem größeren Material an anderer Stelle erfolgen - läßt sich erkennen, daß offenbar der Gewichtszuwachs in den beiden ersten Altersklassen nur geringfügig ist. Einen deutlichen Wachstumsschub erfahren die Nebennieren erst jenseits des 1o. Lebensjahres. Vergleichen wir damit unsere Meßergebnisse, so zeigt sich, daß es erst die Entfaltung der Zona reticularis ist, die den deutlichen Gewichtszuwachs ausmacht. Ein wesentliches Wachstum der Zona glomerulosa und fasciculata vor dem 1o. Lebensjahr, das wir bei unseren Messungen vermißt haben, läßt sich auch aus den

Gewichtswerten nicht ableiten.

Wie eingangs schon erwähnt, liegen in der Literatur über das Wachstum der kindlichen Nebennieren nur wenige Berichte vor, abgesehen von den Studien über Gewicht und Volumen, deren deutliche Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter schon früh Anlaß zu Untersuchungen gaben. Schon SCHILF beschrieb 1922 den steilen postnatalen Gewichtsabfall der Nebenniere, die bis zum 8. Lebensjahr langsame, später beschleunigte Zunahme und das Wiedererreichen des Geburtsgewichtes im 11. bis 13. Lebensjahr. PETER (1938) bestätigt diesen Verlauf der Gewichtskurve, ebenso TÄHKÄ (1951), der zur Zeit der Rückbildung der primitiven Rinde, d.h. der Involution der fetalen Innenzone und des Umbaues zur sekundären Rinde, einen Gewichtssturz von 7 g auf 3 g registrierte. Bis zum Eintritt der Geschlechtsreife wird, von ACTH gesteuert, dieser Gewichtsverlust wieder aufgeholt. Offenbar steht das gesamte Nebennierenwachstum unter dem Einfluß dieses Hypophysenhormons, seit etwa in der Mitte der Gravidität das fetale Zwischenhirn - Hypophysen - System die Regulation der Nebennieren-

entwicklung übernommen hat (DHOM, 1965). Auch nach Abschluß des Wachstums spiegelt das morphologische Bild der Nebenniere die jeweilige hypophysäre Stimulation genau wieder.

SWINYARD (1943) bestimmte planimetrisch das Volumen der Nebennierenpaare von 4 Mädchen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren. Er beobachtete in der späten Kindheit bzw. zu Beginn der Pubertät eine Beschleunigung des bis dahin langsamen Rindenwachstums. Die Minimalwerte des Volumens der Erwachsenennebenniere werden nach seinen Angaben schon in der Pubertät erreicht, die Durchschnittswerte dagegen erst etwa mit dem 17. Lebensjahr. Seine volumetrischen Werte für die einzelnen Schichten der Nebenniere bestätigen BENNERS Beobachtungen (194o) an den Nebennieren von 44 Kindern zwischen 1 und 13 Jahren, daß sowohl Mark als auch Rindengewebe im Laufe der Kindheit kontinuierlich zunehmen. Allerdings scheint nach unseren Untersuchungen der Zuwachs an Zona reticularis, den SWINYARD angibt, zu gering, die Verbreiterung der beiden übrigen Rindenzonen jedoch zu groß zu sein. Während seine volumetrischen Werte für die

Reticularis eine Zunahme auf das 3 1/3-fache und für Fasciculata und Glomerulosa auf das 2 1/2-fache ergaben, läßt bei unseren eigenen Messungen ein Vergleich der Gesamtstrecken in der entsprechenden Altersklasse ein Anwachsen der Reticularis auf das 10-fache, bei der Glomerulosa jedoch nur eine Verdoppelung und bei der Fasciculata die Zunahme um einen Faktor 1,7 erkennen.

Auszug aus der Tabelle mit SWINYARD's volumetrischen Werten: (Angaben in mm^3):

Alter	Gesamt-Rinden-volumen	Mark-volumen	Volumen der Zona glomerulosa	Zona fasciculata	Zona reticular
3 J.	133o,9	181,3	261,1	984,9	84,0
13 J.	25o8,2	222,8	412,5	1826,0	269,0
15 J.	3185,0	244,8	714,7	23o8,6	160,7
17 J.	3526,5	295,5	641,9	26o6,4	275,1

SWINYARD widerlegt außerdem GOLDZIEHER's Behauptung (1929), die Nebennieren erlangten schon im 8. Lebensjahr morphologische Stabilität. Seiner Meinung nach können sich die Relationen bis in die Phase der Adoleszenz ändern. Nach STIEVE ist die Zonierung mit der Pubertät abgeschlossen und der Sexualdimorphismus ausgeprägt. Für LAESCHKE (1951) und STIEVE (1946) bestehen diese Geschlechtsunterschiede hauptsächlich im differenten Breitenverhältnis der 3 Rindenzonen. Dabei soll bei weiblichen Individuen die Zona reticularis einen größeren Raum einnehmen als beim männlichen Geschlecht, bei dem die Zonierung weniger deutlich und die individuellen Schwankungen besonders groß sind. Aus unseren eigenen Untersuchungen lassen sich bezüglich der Geschlechtsunterschiede wegen der begrenzten Anzahl der Fälle keine Aussagen machen. Daß der Abschluß der strukturellen Reifung der Nebenniere mit dem Beginn der Geschlechtsreife zusammenfällt, ist als Zeichen für die engen Beziehungen zu den Gonaden zu werten. Alle Veränderungen im morphologischen Bild der Nebennieren treten parallel zu Änderungen in der Funktion und im Bau der Keimdrüsen auf (LAESCHKE, 1947, STIEVE, 1946), seien es nun die miteinander ge-

koppelten Vorgänge im Rahmen der Adrenarche und Gonadarche oder die regressiven Altersveränderungen mit dem Erlöschen der Keimdrüsenfunktion.

Nach den Erörterungen über das Ausmaß der Wachstumsvorgänge stellt sich die Frage nach der Art der Zellneubildung. Die Theorie von BACHMANN besagt, daß die Bildung neuen Rindengewebes von einem unter der Kapsel gelegenen Mesenchym, dem "subkapsulären Blastem", ihren Ausgang nimmt. ROTTER (1949) bezeichnet gewisse Zellen in der Nebennierenkapsel als Rindenblastem, das einzelne und Gruppen von Zellsäulen bildet, zwischen die Faszikel der Zona fasciculata vorschiebt und so das Längenwachstum der Nebenniere bewirkt. Das Breitenwachstum wird seiner Meinung nach vom Rindenparenchym selbst bewerkstelligt, und zwar durch einfache Verlängerung der Zellsäulen. Die Differenzierungsvorgänge dieses Kapselblastems sollen besonders lebhaft in den ersten Lebensmonaten ablaufen und mit dem 3. Lebensjahr deutlich geringer werden. In der Pubertät stellt das Kapselblastem seine Aktivität schließlich ganz ein. Sonst erfolgt der Zellnachschub von den Fasciculatazellen aus (ROTTER).

Die Nebenniere eines 20-jährigen beschreibt STIEVE (1946) folgendermaßen:

"Beim Zwanzigjährigen sind die drei Schichten gut gegeneinander abgegrenzt. Die Zona glomerulosa besteht aus Zellgruppen von verschiedener Größe, die auf dem Schnitt rund bis oval erscheinen. Sie bestehen aus kleinen Zellen mit fein gekörntem Zytoplasma, das sich gut mit sauren Farbstoffen darstellen läßt. Die Zona fasciculata bildet breite Züge aus größeren Zellen mit schaumigwabigem Zytoplasmaleib und großem kugelrundem Kern, die sehr deutlich gegeneinander abgegrenzt sind. In der Zona reticularis sind die Zellen kleiner und ebenfalls sehr deutlich gegeneinander abgegrenzt. Das Zytoplasma ist feinstens gekörnt und stark azidophil; es enthält Pigment in größerer oder geringerer Menge. Die drei Schichten sind annähernd gleich breit, verhalten sich wie 1 : 1 : 1. Doch beobachtet man hier größere individuelle Unterschiede. Häufig ist die Zona reticularis so breit wie die beiden anderen Lagen zusammen, so daß das gegenseitige Verhältnis etwa 1 : 1 : 2 beträgt."

Bis die Nebenniere diese Struktur aufweist, muß sie mehrere Entwicklungsphasen durchlaufen, in denen sie grundlegenden Änderungen unterworfen ist. Die Säuglingsnebenniere imponiert nach DHOM (1965) meist als dünne, etwa pfennigstückgroße Platte mit einer kammförmigen Längsleiste. Die Rinde erscheint makroskopisch hellgelb durch den Lipoidreichtum der schlanken Zellsäulen der Zona arciformis.

Im Kindesalter ist die Rinde noch sehr schmal und besteht zunächst erst aus Zona glomerulosa und fasciculata. Die frühe Fasciculata entspricht weitgehend der Zona fasciculo - arciformis, die nach der postnatalen Involution der Innenzone als Rindenstruktur verbleibt (DHOM, 1965). Nach ROTTER ist die Zona fasciculata während des ganzen Lebens bezüglich ihrer Ausdehnung den geringsten Schwankungen unterworfen. Dementsprechend hat er diese Schicht in der skizzierten Lebenskurve der Nebenniere (1949) als Band von fast konstanter Breite gezeichnet. Die beiden übrigen Rindenzonen sind für ihn nur vom Lebensalter abhängige Zusatzstrukturen, die sich in der Kindheit entwickeln und mit dem Ausfall der Gonaden wieder eine Involution erfahren. Der Zellnachschub erfolgt von der Zona fasciculata aus, deren periphere Bezirke durch rhythmisch ablaufende Segmentierungen Zellballen abgliedern (ROTTER). Unsere eigenen Messungen haben während der kindlichen Entwicklung eine kaum registrierbare Zunahme an Fasciculatagewebe ergeben.

Hinsichtlich der Zona glomerulosa macht ROTTER als einziger wesentliche Aussagen, ohne allerdings quantitative

Untersuchungen vorgenommen zu haben. Er bezeichnet diese Rindenschicht als Abkömmling der Zona fasciculata. Durch vorwachsende Gitterfasern sollen die Glomerulosa-Zellhaufen von der Zona fasciculata abgegliedert werden. Nach dem gleichen Mechanismus trennen nach DHOM (1965) argyrophile Querfasern Zellballen von den peripher gelegenen Bögen der Zona arciformis ab, und zwar im 2. Lebensjahr. ROTTER (1949) legt für diese Entwicklung den Zeitraum zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 3. Lebensjahr fest. Zu dieser Zeit soll sich zwischen Zona glomerulosa und fasciculata eine Gitterfaserschicht parallel zur Organoberfläche ausbilden und eine Apposition neugebildeter Zellen von der Kapsel aus erfolgen (BACHMANN). Bei unseren eigenen Untersuchungen gestaltete sich die Abgrenzung zwischen Glomerulosa und Fasciculata gerade bei jungen Kindern relativ leicht. Während der Kindheit soll die Zona glomerulosa ähnlich wie die Zona reticularis nur als rudimentäre Gewebsschicht vorhanden sein und ihre volle Entfaltung erst mit dem Eintritt der Geschlechtsreife erfahren (STIEVE, 1946, ROTTER, 1949). Dagegen konnten wir selbst in der Entwicklung zur Geschlechtsreife hin keine nennenswerten Veränderungen der Zona glomerulosa beobachten. Vielmehr bleibt ihr Volumenanteil

überraschend konstant. Daß sie im frühen Kindesalter besonders deutlich von der Fasciculata abgrenzbar ist, hängt besonders mit ihrem Lipoidreichtum zusammen, der auch erhalten bleibt, wenn die Fasciculata entspeichert wird (DHOM, 1965).

Die wenigen quantitativen Angaben im Schrifttum über diese beiden Zonen, speziell ihre Relationen in der Zeit nach der Pubertät, bedürfen nach unseren Feststellungen zum Teil einer Korrektur. Nach STIEVE sind Zona glomerulosa und fasciculata etwa gleich breit; wir fanden jedoch, daß die Fasciculata bei Adoleszenten etwa das Drei- bis Fünffache ausmacht, und liegen damit auch über den Werten von LAESCHKE (1951), wonach die Zona glomerulosa bei 20-jährigen ein Drittel bis die Hälfte der Zona fasciculata beträgt.

Über die wohl interessanteste Schicht der Nebenniere, die Zona reticularis, liegen einige Untersuchungen der gleichen Autoren vor, die auch die kindliche Glomerulosa und Fasciculata beschrieben haben. Bezüglich des Auftretens und der Ausdehnung dieser Schicht besteht für ROTTER kaum ein Unterschied zur Zona glomerulosa, die sich beide als

"Zusatzstrukturen der Fasciculata" von ihr nach dem gleichen Mechanismus der Abtrennung durch argyrophile Fasern herleiten und erst in der Pubertät ihre volle Ausbildung erfahren. Der Zona reticularis scheint der Autor allerdings noch eine besondere Funktion zuzuerkennen, denn er bezeichnet sie als "eine vom gonadotropen Hormon des HVL gesteuerte Geschlechtsdrüse". Es ist bis heute aber noch nicht erwiesen, ob die Androgenproduktion der Nebennierenrinde an die Zona reticularis gebunden ist, und ob sie von hypophysären Gonadotropinen gesteuert werden kann. ALBRIGHT macht das Zusammenwirken von ACTH und Gonadotropinen für den Eintritt der Adrenarche verantwortlich, wobei er außer dem ACTH das LH als mögliches weiteres Hormon in Betracht zieht. ZEISEL et al. (1953) sprechen von einer zweiten Art ACTH, die erst in grösserer Menge zur Zeit der sich steigernden Hormonproduktion durch die Nebennierenrinde von der Hypophyse gebildet wird und die Androgenproduktion der Nebenniere stimuliert. Unsere Messungen zeigen im Bereich der Reticularis erst zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr eine deutliche Zunahme. Damit dürfte dieser Zeitpunkt etwas vor dem von ROTTER und STIEVE angebenen liegen, die die Entfaltung der Zona reticu-

laris mit dem Eintritt der Geschlechtsreife festlegten. Das erstmalige Auftreten von Reticularisgewebe lassen beide Autoren offen. Nachdem laut ROTTER in der Säuglingsnebenniere diese Schicht fehlt, scheint er ihr erstes Auftreten irgendwann in der Kindheit zu vermuten. SWINYARD (1943) hat angeblich schon vom 3. Lebensmonat an Reticularis in seinem Untersuchungsgut feststellen können. Wir selbst konnten erst in der Nebenniere eines 4-jährigen Kindes zweifelsfrei eine Zona reticularis nachweisen. Zwischen dieser Altersstufe und der beginnenden Pubertät war ein nur sehr allmähliches Anwachsen dieser Rindenstruktur zu beobachten.

Der Vollständigkeit halber soll noch auf einige Berichte über das Nebennierenmark hingewiesen werden, wenn auch ein Vergleich mit eigenen Ergebnissen unterbleiben muß; denn, wie oben schon angegeben, läßt die große Schwankungsbreite bei unseren Werten keine verbindliche Aussage über das Mark zu. Während noch beim Neugeborenen das Mark nur sehr spärlich ausgebildet ist (BACHMANN), lassen die volumetrischen Messungen von SWINYARD (1943) eine merkliche Zunahme bis zum 3. Lebensjahr erkennen.

Wie das Rindengewebe, so nimmt auch das Mark im Laufe der Kindheit an Volumen zu (BENNER, 1940). Dabei erfolgt dieser Zuwachs offenbar ganz allmählich und kontinuierlich, allerdings etwas schneller als die Zunahme an Rindengewebe, denn das Rinden-Mark-Verhältnis nimmt in der Tabelle von SWINYARD mit zunehmendem Alter ab.

Zusammenfassend läßt sich über das Wachstum der Nebenniere also sagen, daß die Zunahme an Substanz während der Kindheit erstaunlich gering ist und auf Seiten der Rinde hauptsächlich von der Zona reticularis bestritten wird.

Über die Physiologie und Biochemie kindlicher Nebennieren und ihrer Hormone waren die Angaben lange Zeit weit spärlicher als über die Nebennierenfunktionen im Erwachsenenalter. Zwar gibt es schon seit einigen Jahren subtile Untersuchungsmethoden, ohne deren Hilfe die genauen quantitativen Ergebnisse der Hormonforschung nicht denkbar wären; doch gab es immer wieder Schwierigkeiten bei der Erfassung der geringen Steroidmengen

im Harn von Kindern (TELLER, 1967). Da diese Forderungen an die Methoden erst seit kurzem erfüllt werden können, sind die Arbeiten auf diesem Gebiet durchweg neueren Datums. Die Ergebnisse der früheren morphologischen Studien und der neuen biochemischen stehen noch etwas isoliert nebeneinander, und müssen beide erst zueinander in Relation gesetzt werden. Einen Versuch in dieser Richtung unternahmen BONGIOVANNI et al. (1961), die postmortale Untersuchungen des Steroidgehaltes in Nebennieren verschiedener Altersstufen durchführten, um die erhaltenen Ergebnisse zu den morphologischen Charakteristika im mikroskopischen Bild in Beziehung zu setzen. Sie fanden extrem variierende Werte für Cortisol (0-11,5 µg pro mg Gewebe) und 11-Desoxycortisol (0-7,0 µg/mg), die kaum eine Beziehung zum Lipoidgehalt der Rinde aufwiesen. Eine direkte Abhängigkeit des Hormonspiegels von bestimmten Gewebseigenschaften, wie bei jüngeren Säuglingen zwischen der Höhe des 17-Ketosteroidgehaltes und der Größe der fetalen Innenzone, wurde im Laufe der Kindheit nicht gefunden. Der Autor selbst schränkt den Aussagewert seiner Untersuchungen dahingehend ein, daß der Gehalt des Gewebes an Steroiden keine direkten Rückschlüsse auf die Sekretionsrate zuläßt.

Messungen des Hormonspiegels im Blut oder der Steroid-metaboliten im Harn erlauben weit eher eine funktionelle Deutung. Die Mehrzahl der Autoren, die sich unter dieser Fragestellung mit der kindlichen Nebenniere befaßt hat, fand im frühen Schulalter ein besonders steiles Ansteigen in der Ausscheidung der 17-Hydroxycorticosteroide. In diesem Zusammenhang soll auf die Untersuchungen von TELLER (1967) hingewiesen werden, die einen maximalen Anstieg der C_{21} - Steroide im Harn, also der Metaboliten von Cortisol und Corticosteron, zwischen dem Übergang Kleinkindesalter / Schulalter und der Präadoleszenz ergaben. (Tabelle III: s.S.38).

Tabelle III: Angaben in der Literatur über die Steroidausscheidung von Kindern und Jugendlichen, modifiziert nach TELLER (1966): (Mittelwerte, in mg/24 Std.).

Altersgruppen	Autoren	Untersuchungsgut	11-Oxy-C_{19}-Steroide	Untersuchungsgut	11-Desoxy-C_{19}-Steroide	Untersuchungsgut	C_{21}-Steroide
Säuglinge	KÁDÁR et al. (1964)			5 m	0,120		
	LORAS et al. (1965)	9	0,0097	9	0,0047		
	TELLER (1966)	14	0,022	14	0,009	13	0,109
Klein- und Schulkinder	BEAS et al. (1962)	5 m	0,430	5 m	0,250		
		7 w	0,320	7 w	0,250		
	KÁDÁR et al. (1964)			17 m	0,86o		
				9 w	0,510		
	LORAS et al. (1965)	12	0,188	12	0,0901		
	VESTERGAARD (1965)	11	0,650	11 m	0,420		
		7 w	Ø,360	7 w	0,240		
	TELLER (1966)	15	0,084	15	0,050	15	0,903
	PAULSEN et al (1966)			13	0,406		
Präadoleszenten	KÁDÁR et al. (1964)			3 m	2,105		
				2 w	2,850		
	LORAS et al. (1965)	9 m	0,598	9 m	0,865		
		11 w	0,509	11 w	0,527		
	VESTERGAARD (1965)	4 m	1,530	4 m	1,790		
		5 w	1,350	5 w	1,440		
	TELLER (1966)	1o	0,312	1o	0,493	11	2,824
	PAULSEN et al (1966)			4	1,440		
Adoleszenten	KÁDÁR et al. (1964)			4 m	1,775		
				12 w	2,660		
	LORAS et al. (1965)	8 m	1,172	8 m	2,857		
		6 w	1,529	6 w	3,654		
	VESTERGAARD (1965)	3 m	2,800	3 m	6,380		
		6 w	1,630	6 w	3,000		
	TELLER (1966)	7	0,441	8	1,49o	8	2,663
	PAULSEN et al (1966)			2	2,290		

Unter "Präadoleszenz" versteht TELLER mit TANNER die Zeit, in der sich die sekundären Geschlechtsmerkmale auszubilden beginnen. Der maximale Anstieg der Harnmetaboliten der Androgene, also der C_{19}-Steroide, fällt erst in die Pubertät. KENNY et al. (1966) bestimmten die Werte für Jungen verschiedenen Alters, wobei sie 3 Altersklassen unterscheiden:

1) die früheste Phase der Geschlechtsreifung;

2) das Alter des Wachstumsschubes zwischen 12 und 14 Jahren;

3) das Ende des Adoleszentenwachstums, etwa dem 14. - 18. Lebensjahr entsprechend.

Die Durchschnittswerte in mg / 24 Std. lauten:

	17-Hydroxy corticosteroide	Cortisolproduktionsrate
1)	2,2	12,9
2)	2,2	14,3
3)	4,2	20,2

Es ergibt sich also ein signifikanter Anstieg sowohl der 17-Hydroxycorticosteroide als auch der Cortisolproduktionsrate. Mit seiner Aussage, daß sich ein ständiges Ansteigen von der Neugeborenenperiode bis zum 2o. Lebensjahr verfolgen läßt, widerspricht der Autor den Angaben von FINLAYSON (1965), dessen postmortale Studien über den Cortisolspiegel im Blut von Kindern zwischen 3 Monaten und 5 Jahren weder eine Beziehung zum Alter des Kindes, noch einen Unterschied zur Höhe des Cortisolspiegels beim Erwachsenen ergaben. Das Erreichen der Erwachsenenhormonwerte - TALBOT et al. (1943) geben hierfür das 18. Lebensjahr an - scheint mit den Beobachtungen des Morphologen übereinzustimmen: SWINYARD (1943) legte das Alter, in dem das durchschnittliche Volumen der Erwachsenennebenniere erreicht und der Umbau während der kindlichen Entwicklung beendet ist, mit 17 Jahren fest.

ZEISEL et al. (1953) arbeiteten den Unterschied im altersabhängigen Verlauf der 17-Ketosteroidkurve und der übrigen Corticoide heraus. Im Gegensatz zu der geringen Zunahme im Harn zwischen 2 und 4 Jahren,

erfolgt zwischen dem 5. und 8. Lebensjahr ein plötzlicher Anstieg der Corticoide auf das Doppelte. Durch allmähliche Zunahme im Alter von 13 bis 15 Jahren wird schließlich ein Wert von 887 µg/24 Std. erreicht. Die Kurve der 17-Ketosteroide verläuft bis zum 8. Lebensjahr der der Corticoide in etwa parallel mit ihrem anfänglich allmählichen, im frühen Schulalter steilen Anstieg. Dann divergieren jedoch beide Kurven, denn die 17-Ketosteroide wachsen in den folgenden Jahren im Harn unvermindert stark an. Der abweichende Verlauf der 17-Ketosteroidkurve nach dem 8. Lebensjahr wird von ALBRIGHT mit den Vorgängen im Rahmen der Adrenarche erklärt.

Was die Tagesrhythmik anbetrifft, so konnte FRANKS (1967) bei Kindern ab 3 Jahren eine Nachahmung der Erwachsenentageskurve für die 17-Hydroxycorticosteroide mit einem Tief zwischen Abend und Mitternacht und einem Gipfel am frühen Morgen feststellen. Innerhalb dieses Kollektives fiel kein unterschiedliches Verhalten in Abhängigkeit vom Alter auf. Der Autor gibt hier die Tagesschwankungen mit etwa 79 % an, während HAMBURGER (1948) bei Erwachsenen 5o % als Durchschnittswert fest-

stellte. Nach den Untersuchungen von FRANKS (1967) zeigen Kinder unter 3 Jahren Abweichungen von diesem Verhalten. Am Ende des 1. Lebensjahres betragen die Tagesschwankungen erst 20 %, gleichen sich im Laufe des 2. und 3. Lebensjahres aber immer mehr denen der Erwachsenen an, denn in dieser Zeit beginnt sich der typische Tag-Nacht-Rhythmus auszubilden, was als Zeichen für das Einspielen eines erwachsenenähnlichen Rhythmus in der ACTH-Ausschüttung durch die Hypophyse zu werten ist. Dieser Schluß ist sicherlich erlaubt nach den Feststellungen von NEY et al. (1963), daß die typischen Veränderungen der 17-Hydroxycorticosteroidmenge im Blut Erwachsener im Laufe des Tages nur eine Folge des Ansteigens und Abfallens des ACTH-Spiegels darstellen.

Erstaunlich ähnlich werden sich die Werte aller Autoren für jede Altersstufe, wenn man zur Auswertung Indikatoren für das Wachstum wie Körpergewicht, Körperoberfläche und eventuell die Kreatininausscheidung heranzieht. TALBOT (1949) fand die Menge an ausgeschiedenen Corticoiden während des ganzen Lebens im wesentlichen konstant, wenn er sie auf die Oberfläche

bezog. Die 17-Ketosteroide fallen auch bei dieser Betrachtungsweise nach der Geburt ab und nehmen nach dem 8. Lebensjahr deutlich zu. Wird außer der Körperoberfläche auch das Körpergewicht berücksichtigt, so erhält man statt der erheblich differierenden Werte der absoluten Corticoidausscheidung nur Schwankungen um das Doppelte und für 17-Ketosteroide Schwankungen um das Fünffache. Nach BORTH et al. (1957) heben sich bei Bezugnahme auf Gewicht und Größe auch die Geschlechtsunterschiede für 17-Hydroxysteroide auf, während sie für die 17-Ketosteroide bestehen bleiben. Die Werte nach KENNY et al. (1966), die zwischen 12,9 mg und 2o,2 mg / 24 Std. als Cortisolproduktionsrate und zwischen 2,2 mg und 4,2 mg / 24 Std. für 17-Hydroxycorticosteroide schwanken, betragen:

a) auf die Körperoberfläche bezogen in mg/m^2 / 24 Std.

	Cortisolproduktionsrate	17-Hydroxycorticosteroide
1)	10,2	1,7
2)	10,4	1,6
3)	11,3	2,4

b) auf das Körpergewicht bezogen in mg/ kg / 24 Std.

	Cortisolproduktionsrate	17-Hydroxycorticosteroide
1)	0,32	0,055
2)	0,34	0,052
3)	0,30	0,063

c) auf die Kreatininausscheidung bezogen

	Cortisolproduktionsrate	17-Hydroxycorticosteroide
1)	16,1	2,6
2)	15,1	2,3
3)	14,3	3,0

Der Autor sieht eine mögliche Beziehung zwischen der Cortisolproduktionsrate und der Muskelmasse (auch NATHANSON, 1941); denn er beobachtete, daß die Unterschiede im Hormon-

spiegel junger und alter Männer verschwanden, wenn er die Absolutwerte in Relation setzte zur Kreatininausscheidung. Die hohe Cortisolproduktionsrate in der Adoleszenz versucht er mit der erhöhten Aktivität der Schilddrüse in diesem Alter und der Zunahme der Muskelmasse zu erklären.

Das differente Steroidmuster im Harn von Kindern und Erwachsenen muß allerdings nicht notwendigerweise und nicht ausschließlich auf der unterschiedlichen Aktivität der Nebennieren und eventuell der Gonaden beruhen. Es stellt sich in diesem Zusammenhang auch die Frage nach Veränderungen im Abbau der Steroide während der Kindheit. REYNOLDS (1965) vermutet Beziehungen zwischen Leber und Nebennierenrinde, deren Art sich mit der altersabhängigen Hormonproduktion zu wandeln scheint, und DHOM (1965) führt die niedrigen Corticoidwerte im Harn während der 1. Lebenswoche auf den wegen der Unreife der Leber abgewandelten Cortisolmetabolismus beim Neugeborenen zurück. Tatsächlich ist auch die Elimination während der Kindheit von der erwachsener Individuen verschieden. TELLER (1967)

beschreibt eine typische Abhängigkeit der Eliminationsart vom Alter. So nimmt der Prozentsatz an allo-Tetrahydrocortisol-Verbindungen vom Kleinkindesalter bis zur Pubertät stetig zu, um im Erwachsenenalter wieder etwas abzufallen. Den gleichen Verlauf zeigt der Quotient aus 5α- und 5β- konfigurierten 11-Desoxy- C_{19} - Steroiden, der das Verhältnis Androsteron zu Ätiocholanolon darstellt. Der Autor gibt als Ursache für die Zunahme der 5α-Verbindungen und allo-Tetrahydro-Verbindungen die Stimulation von α-Reduktasen in der Leber während der Pubertät an. Während bei Säuglingen die C_{19}-Steroide noch zu gleichen Teilen als Glucuronide und Sulfate ausgeschieden werden, verschiebt sich mit zunehmendem Alter dieses Verhältnis zugunsten der Glucuronide, die im Erwachsenenalter das Siebenfache der Sulfate ausmachen.

Aldosteron wird im Kindesalter ähnlich abgebaut wie bei Erwachsenen (NEW et al., 1964). Allerdings liegt der Anteil an freiem Aldosteron im Harn junger Kinder höher als bei Erwachsenen und älteren Kindern, der des 3-oxo-Konjugates und des Tetrahydroaldosteron-

Glucuronids entsprechend niedriger. Die Absolutwerte für Aldosteron bei Kindern unterscheiden sich deutlich von denen im Erwachsenenalter. Nach den Untersuchungen von VISSER und COST (1964) betragen sie für 8-9-jährige 1-5 µg/24 Std., für Erwachsene 1 - 12 µg/24 Std. Die von NEW angegebene Exkretionsrate weicht mit 1 - 5 µg/24 Std. für Kinder und 1 - 15 µg/24 Std. für Erwachsene davon kaum ab. Dabei werden die Erwachsenenwerte durch eine kontinuierliche Zunahme der Aldosteronproduktion vom 1. bis 18. Lebensjahr erreicht (PRADER, 1956). Setzt man die ausgeschiedene Aldosteronmenge allerdings in Beziehung zur Körperoberfläche, dann entsprechen sich die Werte aller Altersstufen (NEW).

Einen sehr breiten Raum in der biochemischen Literatur der Nebennierenforschung nehmen die Untersuchungen über die Androgene und ihre Metaboliten ein. Übereinstimmend wird von den 17-Ketosteroiden angegeben, daß ihr Spiegel unmittelbar nach der Geburt abfällt entsprechend der Involution der fetalen Innenzone, während der Kindheit bis fast zur Pubertät niedrig bleibt und erst dann sprunghaft ansteigt, wahrscheinlich mit der Ausbildung einer regelhaften Reticularis. Während der gesamten Phase der Pubertät nimmt die Ausscheidung an Dehydro-

epiandrosteron, Androsteron und Ätiocholanolon, den Hauptvertretern dieser Hormongruppe, ständig zu, besonders deutlich im Alter zwischen 13 und 16 Jahren, so daß sich die Werte nun schon denen der Erwachsenen nähern, ohne sie allerdings ganz zu erreichen (PAULSEN et al., 1966). Ähnlich beschreibt ZEISEL et al. (1953) den Verlauf der 17-Ketosteroidkurve während der Kindheit. Die zunächst niedrigen Werte verdoppeln sich erstmalig zwischen dem 5. bis 8. Lebensjahr, zwischen dem 9. und 12. Jahr verdoppeln sie sich erneut und steigen bei den 13- bis 15-jährigen weiter an bis auf Werte von 7,5 mg / 24 Std.

Wie später PAULSEN et al. (1966) konnte schon TALBOT et al. (1952) bei Kindern bezüglich der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden keine deutlichen Geschlechtsunterschiede feststellen. Er folgerte daraus, daß in der Kindheit die Nebenniere die Hauptquelle für die 17-Ketosteroide darstellt, die Testes als Herkunftsort nur eine untergeordnete Rolle spielen. Hieraus wiederum läßt sich ableiten, daß das starke Anwachsen dieser Steroide im Harn in dem Zeitraum zwischen Kindheit und Adoleszenz auf

Wachstum, Entwicklung und erhöhte Sekretionsaktivität der Nebenniere hinweist. Diese Ansicht wird auch von BEAS et al. (1962) vertreten, die als einzigen Geschlechtsunterschied die doppelte Menge von 11-OH-Androsteron bei Jungen fanden. Ihrer Meinung nach treten die Gonaden als Lieferanten für die 17-Ketosteroide erst in der Adoleszenz in den Vordergrund. KÁDÁR et al. (1964) machen wesentliche Aussagen über die Vorgänge im Rahmen der Adrenarche. Der Quotient Ätiocholanolon / Androsteron, der das Verhältnis der beiden größten 17-Ketosteroid-Fraktionen angibt, wird unmittelbar vor der Pubertät deutlich größer. Auch TELLER (1967) beschreibt die Zunahme der 5ß-Verbindungen in der Präpubertät, die in der Pubertät wieder hinter den 5α-Verbindungen (Androsteron) mengenmäßig zurücktreten. Da das Ätiocholanolon als Metabolit vorwiegend der Nebennierenandrogene angesehen wird, während sich das Androsteron eher von den Androgenen der Gonaden herleitet, läßt seine vermehrte Ausscheidung im Harn in der präpubertären Phase auf eine plötzlich zunehmende Produktion dieser Steroide in der Nebennierenrinde schließen (KÁDÁR et al. 1963). Diese Verschiebungen im Verhältnis der einzelnen

Hormone zueinander finden bereits statt, bevor die ersten Zeichen der beginnenden Pubertät sichtbar werden. Der Eintritt der Gonaden in ihre Phase der gesteigerten Funktion scheint nur der zweite Akt in einem Geschehen zu sein, zu dem die Nebennierenrinde erst den Auftakt geben mußte.

PRADER (1956) ist dagegen der Ansicht, daß sich die primäre Veränderung im hormonellen System in den Gonaden abspielt, die unter Vermittlung von Zwischenhirn und Hypophyse die Nebennierenrinde stimulieren, also die Adrenarche induzieren.

Über die enge Kopplung von Gonaden und Nebennieren als Voraussetzung für den regelhaften Eintritt in die Pubertät bestehen allgemein keine Zweifel.

C. ZUSAMMENFASSUNG

1. Mit dem Integrationsokular wurden die Nebennierenzonen von 19 Kindern im Alter zwischen 1 und 17 Jahren ausgemessen. Bestimmt wurden die Gesamtmeßstrecke, die durchschnittliche Einzelmeßstrecke und der relative Anteil der einzelnen Zonen an der Gesamtmeßstrecke.

2. Das Verhältnis von Zona glomerulosa und Zona fasciculata bleibt während der gesamten Beobachtungszeit konstant; diese beiden Zonen wachsen in einem proportionierten Verhältnis.

3. Die Breitenzunahme von Zona glomerulosa und fasciculata, erkennbar am Wert einer Einzelmeßstrecke, ist überraschend geringfügig.

4. Das erste Auftreten einer Zona reticularis, wenn auch noch nicht in geschlossenem Verband, konnte zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr beobachtet werden. Erst im frühen Schulalter bildet sich eine

noch schmale, aber durchgehende Zona reticularis aus, die sich im 11. bis 13. Lebensjahr sprunghaft verbreitert.

5. Auch das Mark erfährt eine Substanzzunahme, die jedoch großen Schwankungen unterworfen ist.

6. Die Befunde werden zu biochemischen Daten der Sekretionsentwicklung der Nebennierenrinde in Beziehung gesetzt.

LITERATUR

ALBRIGHT, F.: Osteoporosis. Ann.Int.Med. 27, 861 (1947)

BACHMANN, R.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 6.Bd.,5.Teil: Die Nebenniere. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Thieme, Stuttgart 1956

BEAS, F., R.P. ZURBRUGG, J. CARA, and L.J. GARDNER: Urinary C_{19}-Steroids in normal children and adults. J.clin.Endocr. 22, 1o9o (1962)

BENNER, M.C.: Studies of the involution of the fetal cortex of the adrenal glands. Amer.J.Path. 16, 787-798 (194o)

BONGIOVANNI, A.M., W.C. YAKOVAC, and D.D. STEIKER: Study of adrenal glands in childhood: Hormonel content correlated with morphologic characteristics. J.clin.Investig. 1o (1961)

BORTH, R., A. LINDER, and A. RIONDEL: Urinary excretion of 17-hydroxy-corticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjects, in relation to sex, age, body weight and height. Acta endocr. (Kbh.) 25, 33 (1957)

DHOM, G.: Die Nebenniere im Kindesalter. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1965

FINLAYSON, B.N.: Blood cortisol in infants and adults. J.Pediat. 67, 248-252 (1965)

FRANKS, D.: Diurnal variation of plasma 17-hydroxy-corticosteroids in children. J.clin.Endocr. Metab. 27, 75 (1967)

GOLDZIEHER, M.A.: The adrenals. (Monograph.) New York 1929

HAMBURGER, C.: Normal urinary excretion of neutral 17-ketosteroids with special refer to age and sex variations. Acta endocr. (Kbh.) 1, 19 (1948)

KÁDÁR, A., T. FEHER, and O. KOREF: Urinary excretion of individual 17-ketosteroids by normal children. Arch.Dis.Childh. 39, 257 (1964)

KENNY, F.M., C. PREEYASOMBAT, and C.J. MIGEON: Cortisol production rate. II: Normal Infants, children and adults. Pediat. 37, 34 (1966)

KENNY, F.M., G.P. GANCAYO, F.P. HEALD, and W. HUNG: Cortisol production rate in adolescent males in different stages of sexual maturation. J.Clin.Endocr.Metab. 26, 1232 (1966)

LABHART, A.: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

LAESCHKE, R.: Die Nebenniere des Menschen bei Störungen der Keimdrüsentätigkeit und bei Fettansatz trotz Mangelernährung. Anat.Anz. 96, 1-15 (1947)

LAESCHKE, R.: Die physiologischen und vom Verhalten der Keimdrüsen abhängenden Veränderung der Nebenniere des erwachsenen Mensche Z.mikroskop.-anatom.Forsch. 57, 1-84 (1951)

NATHANSON, J.T., R.B. MILLER, L.E. TOWNE, and J.C. AUB: The close correlation of Androgen and Creatinin excretion in normal children. Endocrinology 28, 866 (1941)

NEW, M.J., B. MILLER, and R.E. PETERSON: Excretion of Aldosteron metabolites in normal children and in children with adrenal hyperplasia. Abstr. 34th Ann.Meeting Soc.Pediat.Res., 51 (1964)

NEY, R.L., M. SHIMIZU, W.E. NICHOLSON, D.P. ISLAND, and G.W. LIDDLE: Correlation of plasma ACTH-Concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical patients and patients with Cushing's disease. J.Clin.Invest. 42, 1669 (1963)

PAULSEN, E.P., E.H. SOBEL, and M.S. SHAFRAN: Urinary steroid metabolites in children. I. Individual 17-ketosteroids in children with normal sexual development. J.clin.Endocr.Metab. 26, 329-339 (1966)

PRADER, A.: Einfluß der Nebennierenrinde auf Wachstum und Geschlechtsentwicklung. Mschr. Kinderheilk. 104, 157 (1956)

REYNOLDS,J.W.: Excretion of two Δ 5-3ß-OH, 16 ∝-hydroxy-steroids by normal infants and children. J.Clin.Endocr. 25, 416 (1965)

ROTTER, W.: Die Entwicklung der foetalen und kindlichen Nebennierenrinde. Virchows Arch. 316, 590-618 (1949a)

ROTTER, W.: Das Wachstum der foetalen und kindlichen Nebennierenrinde. Z.Zellforsch. 34, 547 (1949b)

SCHILF, F.: Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper. Z.Anat.Abt. 2,8, 507-544 (1922)

STIEVE, H.: Über physiologische und pathologische Veränderungen der Nebennieren des Menschen und ihre Abhängigkeit von der Tätigkeit der Keimdrüsen. Z.Geburtsh.Gynäk. 127, 209-231 (1946a)

STIEVE, H.: Über Wechselbeziehungen zwischen Keimdrüsen und Nebennieren. Dtsch.Gesundh.Wes. 1, 537-545 (1946b)

STIEVE, H.: Über physiologische und pathologische Veränderungen der Nebennierenrinde und ihre Abhängigkeit von der Tätigkeit der Keimdrüsen. Kúngl.Svenska Vetenskapsakad.Handb.,3. Ser. 23, Nr. 6 (1946c)

SWINYARD, C.A.: Growth of the human suprarenal glands. Anatom.Rec. 87, 141-15o (1943)

TÄHKÄ, H.: On the weight and structure of the adrenal glands and the factors affecting them in children of 0-2 years. Acta paediat. (Uppsala), Suppl. 81, (1951)

TALBOT, N.B., A.M. BUTLER, R.A. BERMAN, P.M. RODRIGUEZ, and E.A. Mac LACHAR: Excretion of 17-ketosteroids by normal an by abnormal children. Amer.J.Dis.Child. 65, 364 (1943)

TANNER, J.M.: Wachstum und Reifung des Menschen. Thieme, Stuttgart 1962

TELLER, W.M.: Die Ausscheidung von C_{19}- und C_{21}-Steroiden im Harn unter normalen und pathologischen Bedingungen der Entwicklung und Reifung. Zschr.ges.exp.Medizin 142, 222-296 (1967)

VESTERGAARD, P.: Urinary excretion of individual 17-ketosteroids in children. Acta Endocr. (Kbh.) 49, 436 (1965)

VISSER, H.K.A.: The adrenal cortex in childhood. Part.1. Physiological aspects. Arch.Dis.Childh. 41,2 (1966)

VISSER, H.K.A., and L. COST: A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosteron: urinary C_{21}-corticosteroid pattern in three related patients with a salt-loosing-syndrom suggesting in 18-oxydation defect.
Acta endocr.(Kbh.) 47, 589 (1964)

ZEISEL, H.: Untersuchungen zur Nebennierenfunktion im Säuglingsalter.
Bibl.paediat.Fasc. 63, Karger, Basel 1956

ZEISEL, H.: Die Nebenniere des Kindes, insbesondere das Mark.

ZEISEL, H., und H. PRESSLER: Die Corticoide und neutralen C_{17}-Ketosteroide im Harn des Kindes.
2. Die Steroidausscheidung im Kindesalter.
Z.Kinderheilk. 72, 682 (1953)

Abb. 1 Gesamtstrecke

(× und ○ bedeuten rechte u. linke Nebenniere des Patienten)

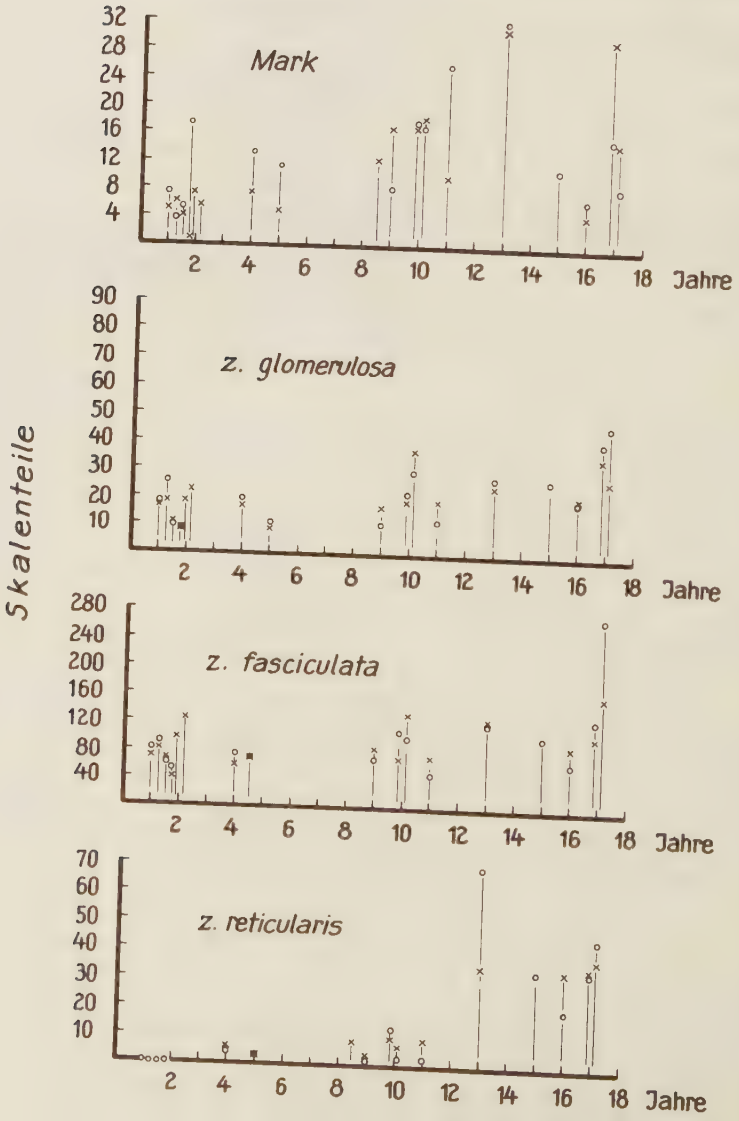


Abb. 2 mittlere Einzelstrecke

(× und ○ bedeuten rechte u. linke Nebenniere des Patienten)

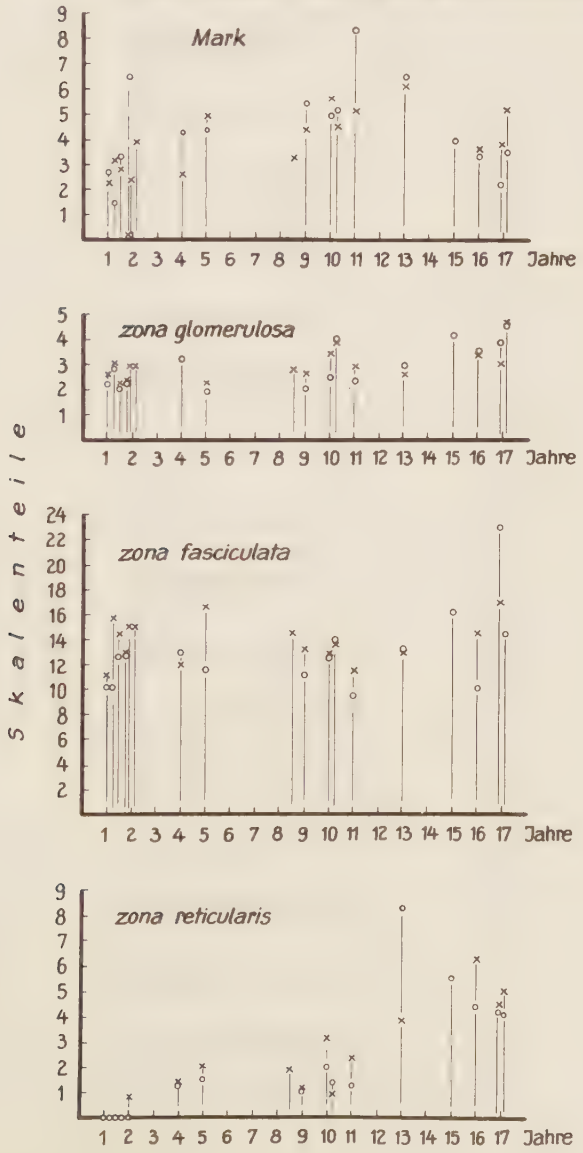


Abb. 3 Anteil der einzelnen Rindenzonen am gesamten Meßweg der Rinde in %

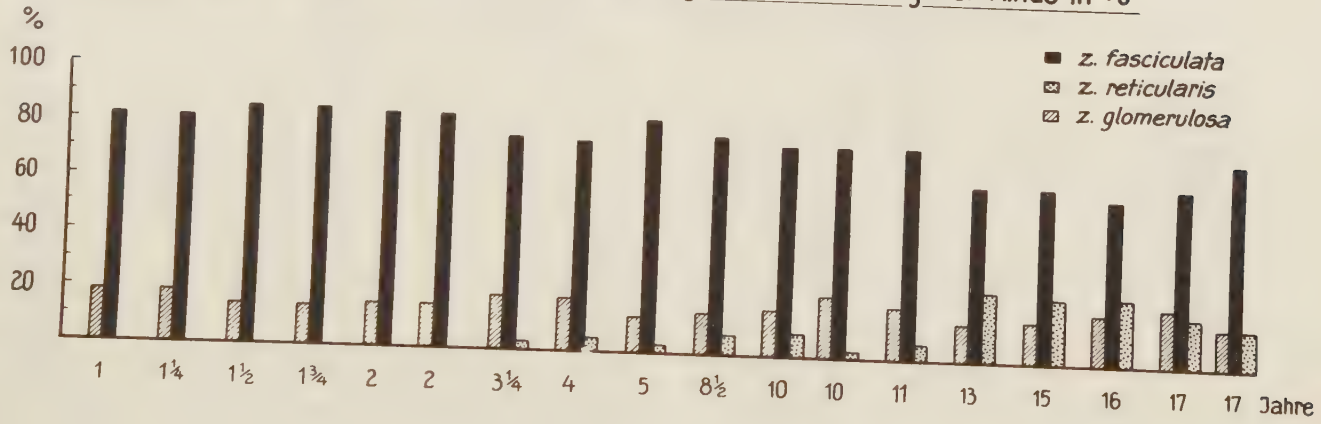
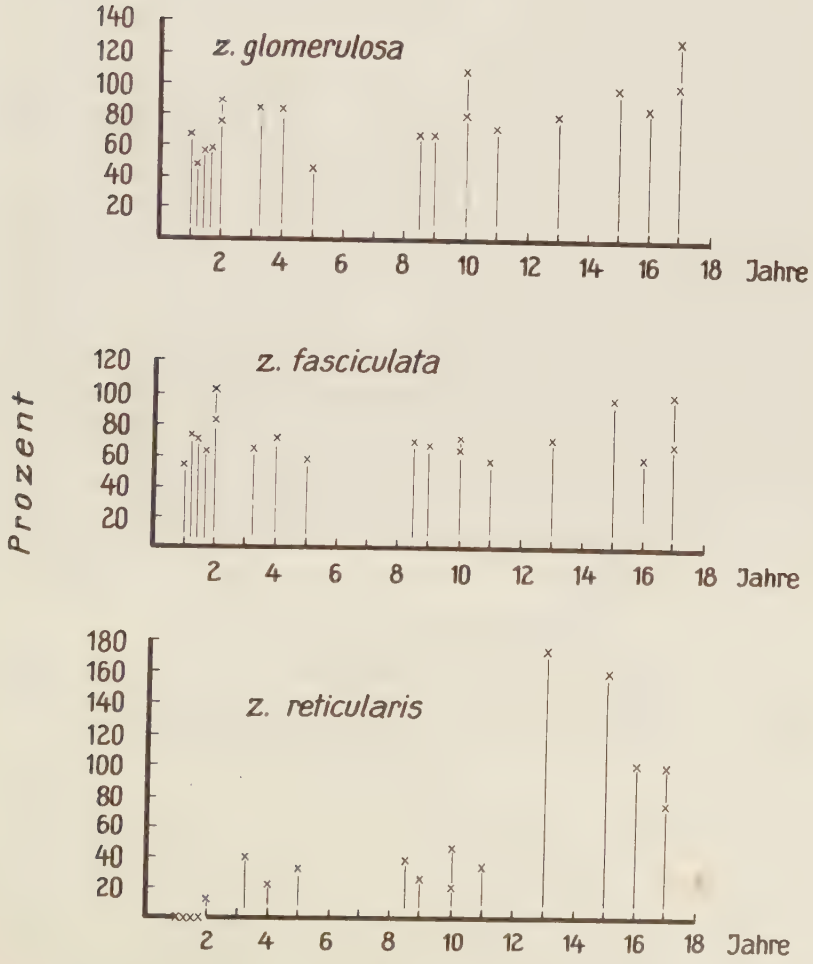


Abb. 4 Prozentuales Zonenwachstum der kindlichen Nebennierenrinde, bezogen auf das Alter
(ältester Fall : 17 Jahre = 100 %)



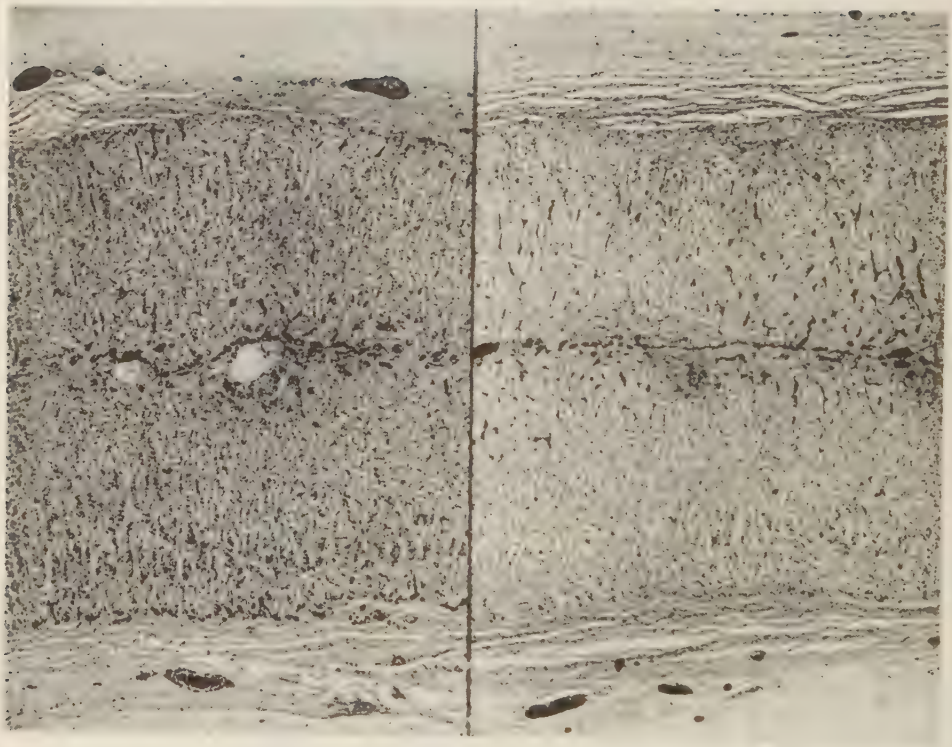


Abbildung 5: a) Nebennierenrinde 2-jähr.Mädchen (505/65) b) Nebennierenrinde 1o-jähr.Mädchen (5/67)

GOLDNER-Färbung, 60-fach.

Die Ausschnitte betreffen etwa korrespondierende Rindenabschnitte, die kein Mark und bei der 1o-jährigen auch keine Reticularis treffen. Beachte die dann identische Rindenbreite.

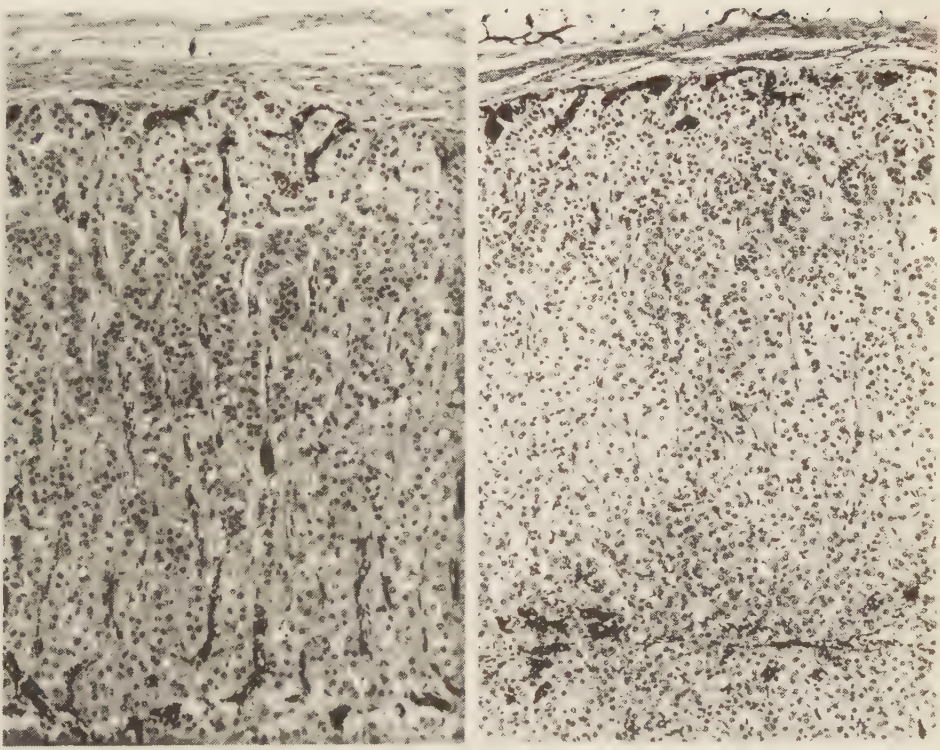
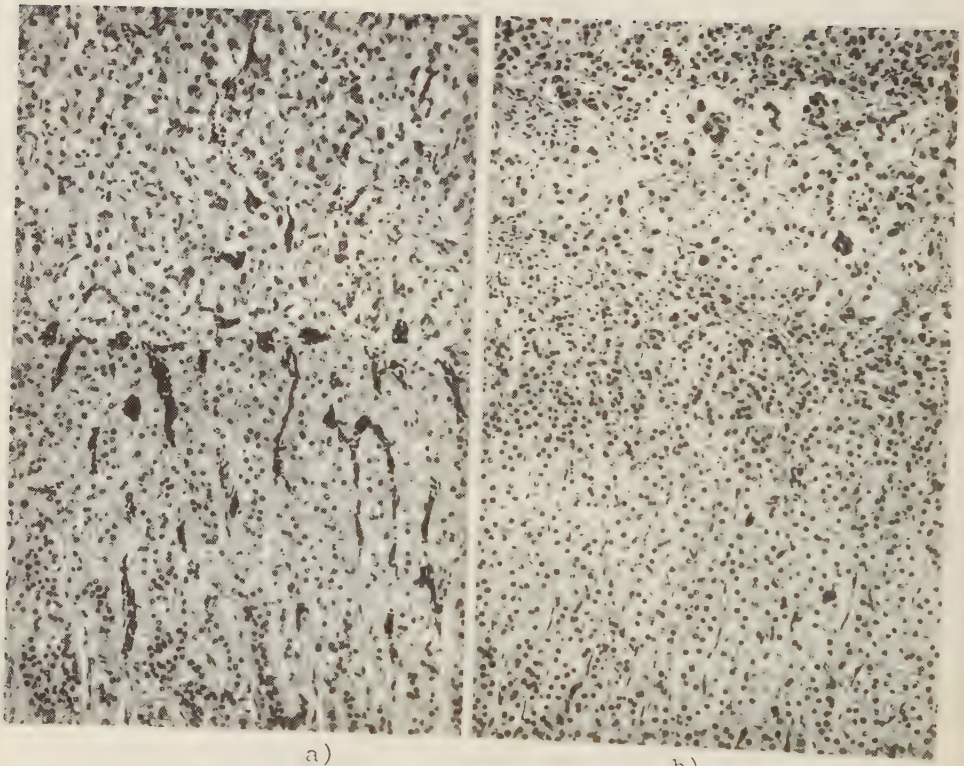


Abbildung 6: a) 2-jähr. Mädchen (505/65) b) 1o-jähr. Mädchen (5/67)

Glomerulosa und Fasciculata

GOLDNER-Färbung, 150-fach.

Die Glomerulosa ist bei a) etwas deutlicher abgrenzbar als bei b).



a) b)

Abbildung 7: a) 3-jähriges Mädchen (195/66), zarte Markkapsel zwischen Rinde und Mark, keine Reticularis.

b) 8 1/2-jähriges Mädchen (Stu1398). Deutliche Zona reticularis, enger Kontakt zwischen Mark und Rinde. Keine Markkapsel.

GOLDNER-Färbung, 150-fach.

Herrn Professor Dr.G. DHOM danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die freundliche Anleitung und hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 16.12.1944 wurde ich als Tochter des Stadtamtmannes Heinz Drews und seiner Ehefrau Maria Drews, geborene Selzer in Perwenitz/Osthavelland geboren. Ab 1950 besuchte ich 4 Jahre lang die katholische Volksschule in Dudweiler, wechselte 1954 auf die Marienschule (Mädchenrealgymnasium) in Saarbrücken über, an der ich 1963 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1963 begann ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, legte hier 1964 das Vorphysikum und 1965 das Physikum ab. Mit Ausnahme des Sommersemesters 1966 in Heidelberg verbrachte ich auch den klinischen Teil des Studiums an der Universität des Saarlandes, an der ich im zweiten Halbjahr 1968 das Staatsexamen ablegte.

ROTAPRINT-
OFFSET-
DRUCKEREI
Klein
6602 DUDWEILER Scheidter Straße 26
Tel. Sulzbach 7 32 84
IHR LIEFERANT FÜR DRUCKSACHEN ALLER ART